

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

198

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

DAVOUS Raymond

Né à COURBEVOIE (Seine, le 6 Février 1906)

Sur un nouveau mode de traitement des accidents sériques

Président de Thèse : M. le Professeur P. LEREBoullet

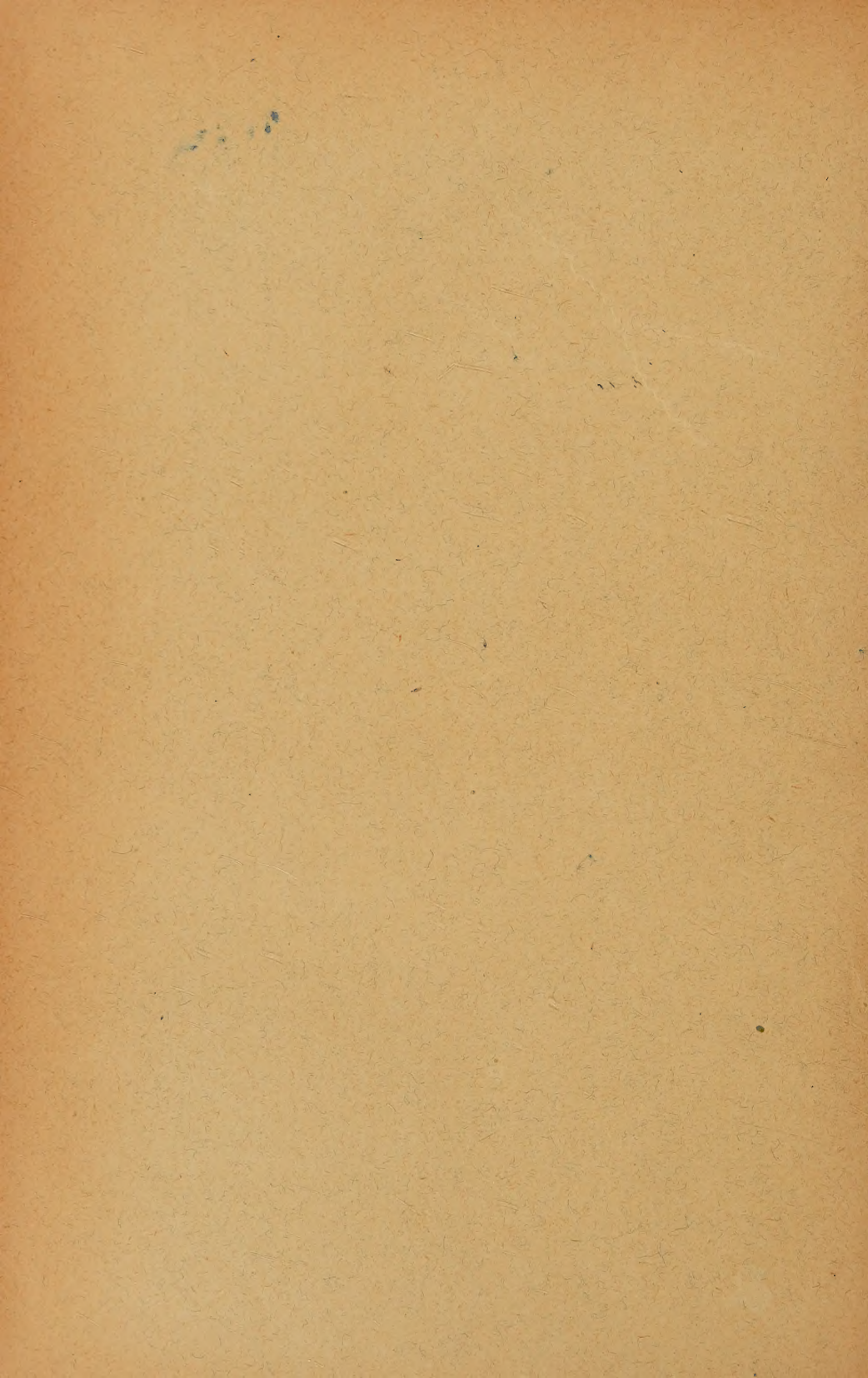
PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933



THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

DAVOUS Raymond

Né à COURBEVOIE (Seine) le 6 Février 1906

Sur un nouveau mode de traitement des accidents sériques

Président de Thèse : M. le Professeur P. LEREBoullet

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSENGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBÉ.
Clinique des maladies des enfants	LEREBoullet.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	N...
	N...
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
LAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.	LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
LUBERTIN	Pathologie médicale.	LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiatrie.
LÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LIAN.....	Pathologie médicale
LROCQ.....	Pathologie chirurgicale.	X.....	Histologie.
LRIULÉ.....	Pathologie médicale.	MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
LUSQUET.....	Pharmacologie.	MOREAU.....	Pathologie médicale.
LADENAT.....	Pathologie chirurgicale.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
LATHALA.....	Pathologie médicale.	MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
LHABROL.....	Pathologie médicale.	X.....	Histologie.
LHAILLEY-BERT..	Physiologie.	OBERLING.....	Anatomie pathologique.
LHEVALLIER..	Pathologie médicale.	OLIVIER.....	Anatomie.
LOGNON.....	Physique.	PIEDELIEVRE..	Médecine légale.
LONZELOT.....	Pathologie médicale.	PORTES.....	Obstétrique.
LSCALLE.....	Obstétrique.	QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
LEY.....	Urologie.	RICHET.....	Physiologie.
LFASTINEL.....	Bactériologie.	SANNIÉ.....	Chimie biologique.
LATELIER.....	Pathologie chirurgicale.	SEZARY.....	Dermatologie et syphil
LHROUD.....	Histologie.		graphie.
LHAPHEN.....	Oto-rhino-laryngologie.	TROISIER	Pathologie expérimentale.
LARVIER.....	Pathologie médicale.	VALLERY - RADOT	
LHAZARD	Pharmacologie.	(Pasteur)....	Pathologie: médicale
LHOVELACQUE.	Anatomie.	VAUDESCAL...	Obstétrique.
LHUTINEL.....	Pathologie médicale.	VELTER.....	Ophtalmologie.
LHANNON.....	Hygiène.	VERNE.....	Histologie.
LHABBÉ (Henri).	Chimie biologique.	VIGNES.....	Obstétrique.
LHROCHE (Guy)...	Pathologie médicale.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
LUSQUET.....	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie
LEQUEUX.....	Obstétrique.	RETTERRER....	Histologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.	ZIMMERN.....	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale
CHIRAY	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale
DEBRÉ	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale
DUVOIR	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale
BASSET	Clinique chirurgicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLET-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE.

A MA FEMME.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet,
Officier de la Légion d'honneur,
Professeur d'Hygiène et de Clinique
de la première enfance,
Membre de l'Académie de Médecine.

*Qui, après avoir eu la bienveil-
lance de nous accepter comme
élève, nous a fait le très grand
honneur de bien vouloir présider
cette thèse.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX

Stage

- 1925 M. le Professeur GILBERT (*in memoriam*);
1926 M. le Professeur HARTMANN;
— M. le Docteur BENSAUDE.

Externat

- 1927 M. le Professeur LENORMANT ;
1928 M. le Professeur MARION;;
— M. le Docteur MACÉ ;
1929 M. le Docteur MONIER-VINARD ;
1930 M. le Docteur MILIAN ;
— M. le Professeur LEREBoullet ;
1931 M. le Docteur André JACQUELIN ;
1932 M. le Professeur agrégé DESMAREST.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS
MOURE et RICHET.

A MESSIEURS LES DOCTEURS
WILMOTH, HUBER, CAIN et THALEIMER.

A MON AMI LE DOCTEUR PORIN.

A MES AMIS.

Sur un nouveau mode de traitement des accidents sériques

INTRODUCTION

Maladie nouvelle, née avec la sérothérapie, la maladie du sérum est une affection pénible, parfois sérieuse, rarement très grave. Sa grande fréquence qui s'accroît sans cesse avec l'extension de la sérothérapie, (30 à 40 % des cas et même 60 % pour MOURIQUAND et JUVIN), a suscité de nombreuses recherches d'ordre clinique, pathogénique et thérapeutique.

On sait maintenant éviter les réactions sériques précoces de choc colloïdoclasique ou anaphylactique (suivant que le sujet a été ou n'a pas été sensibilisé antérieurement), par la skeptophylaxie de BESREDKA ou la topophylaxie de SICARD.

Les procédés récents de préparation des sérums, l'emploi courant des sérums anti-diphtérique et anti-tétanique purifiés diminue sans doute dans une certaine proportion la fréquence de ces accidents redoutables. Mais les accidents tardifs, au contraire, n'ont pas bénéficié encore jusqu'à ce jour d'une thérapeutique efficace, tant prophylactique que curative.

Quoique bénins, en général, ils sont souvent fort douloureux. Leur existence et leur apparition possible, dont il faut prévenir les malades et leur entourage, sont souvent un obstacle à la sérothérapie.

Il nous a été souvent donné d'observer à la consultation de chirurgie de l'hôpital Ambroïse-Paré durant l'année 1932, des refus catégoriques de la part de blessés antérieurement traités préventivement par du sérum antitétanique, et qui avaient gardé un plus mauvais souvenir de leurs accidents sériques que de leurs blessures.

Enfin, MARFAN a montré que l'immunité passive conférée par le sérum anti-diphtérique est liée à la persistance dans l'organisme du sérum étranger. Or, selon CASTAIGNE et CAMUS, ce sérum est plus rapidement éliminé chez des sujets qui présentent des réactions sériques. Il semble donc que leur apparition diminue l'efficacité de la sérothérapie dans son action contre l'infection.

Il est donc intéressant de pouvoir, sinon les éviter, tout au moins les combattre rapidement pour renforcer l'action du sérum.

Nous apportons ici les résultats d'une méthode curative qui nous a paru plus constante dans ses résultats que toutes celles qui avaient été préconisées jusqu'à ce jour : *Le traitement par les injections sous-cutanées d'insuline.*

GÉNÉRALITÉS

Déjà, au cours de l'année 1931, le Docteur LEGRAND avait publié ses résultats sur le traitement des accidents sériques par la *Pancréatine*; ils étaient certes encourageants, mais cette nouvelle thérapeutique ne paraissait pas, d'après les observations même de l'auteur, écourter d'une façon probante l'évolution naturelle des accidents sériques tardifs.

L'auteur concluait, en effet, après avoir apporté un certain nombre d'observations :

« Dans tous ces cas, et aussi dans beaucoup d'autres, les résultats ont été identiques, la guérison de l'urticaire est obtenue en moins de quinze heures et le rhumatisme en moins d'une semaine. »

Or, l'évolution spontanée des accidents communément observés n'est guère plus longue (vingt-quatre à quarante-huit heures pour l'urticaire, huit à dix jours pour le rhumatisme, en moyenne.)

C'est, à vrai dire, l'article de P. CHEVALLIER, relatif au traitement des urticaires graves par l'Insuline, qui nous donna, à mon ami PORIN, Interne du Dr MONIER-

VINARD et à moi, l'idée d'utiliser l'Insuline dans un cas d'urticaire sérique.

OBSERVATION I

Il s'agissait d'un malade de 32 ans, toupilleur, ancien blessé de guerre, qui avait reçu en 1918 une injection de sérum anti-tétanique. Le 12 janvier 1932, à la suite d'une plaie infectée de l'index droit survenue au cours de son travail, il reçoit à la consultation de chirurgie de l'hôpital une injection de 10 cm³ de sérum anti-tétanique désalbuminé, en deux temps.

Le 17 janvier, à 6 heures du soir, soit cinq jours plus tard, le blessé se présente à l'hôpital, où il est admis dans le service du Docteur Monier-Vinard pour une éruption urticarienne ayant débuté brusquement une heure auparavant, accompagnée de violentes douleurs dans les jambes.

En le découvrant nous constatons un érythème papulo-ortié généralisé, formé d'éléments urticariens typiques de 1/2 à 1 centimètre de diamètre, presque confluent au niveau de l'abdomen et du thorax, plus espacés sur les membres inférieurs et les bras.

Le point d'injection du sérum, à la face externe de la cuisse droite, encore visible, est entouré d'un placard dur, surélevé, saillant, de la grandeur d'une main.

La face est le siège d'une rougeur diffuse, intense, presque violacée, avec bouffissure des lèvres et des paupières. Cet œdème se retrouve encore au niveau de la verge et du scrotum.

Dans l'aîne on perçoit quelques ganglions légèrement tuméfiés et douloureux.

Le malade, angoissé, dyspnéique, éprouve une sensation de malaise général très prononcée, avec bourdonnements d'oreille et vertiges.

Mais surtout il est en proie à un prurit intense, géné-

ralisé, qui l'oblige à se gratter d'une façon incessante. Il se plaint en même temps de violentes douleurs dans la région lombaire et les jambes.

La température est à 38° , le pouls à 100.

Les urines contiennent des traces d'albumine.

Le diagnostic, en raison de l'antécédent connu de l'injection sérique est évident, et après avoir fait ingérer trois morceaux de sucre au malade, nous injectons dans la fesse quinze unités d'Insuline.

Une heure après l'injection, tout prurit avait disparu.

Les éléments urticariens commençaient à pâlir, la bouffissure de la face et l'œdème scrotal persistaient.

Les signes fonctionnels si intenses au début, s'atténuèrent peu à peu, et tout particulièrement la dyspnée.

Les douleurs lombaires étaient moins vives.

Trois heures après, à 21 heures, persistait seul un œdème léger des paupières et quelques éléments urticariens dissimulés sur le tronc.

La température n'était plus qu'à $37^{\circ}6$ et le malade soulagé, s'endormait.

Le lendemain matin, on ne relevait plus trace des accidents si marqués la veille au soir.

Le malade restait à la diète hydro-lactée toute la journée.

Mais vers cinq heures du soir, c'est-à-dire approximativement 24 heures après le début des premières réactions sériques, une nouvelle poussée urticarienne, légèrement prurigineuse, composée de quelques éléments populo-orties réapparaissait.

Une deuxième injection de 10 unités d'Insuline faisait disparaître le tout d'une façon complète, et, cette fois, définitive.

Le malade fut gardé quatre jours encore en observation. Ajoutons qu'il n'avait suivi aucun traitement préventif de ces accidents sériques et que l'Insuline fut la seule médication mise en œuvre.

Ce premier résultat, vraiment encourageant, nous incita alors à poursuivre ces essais.

Nous eûmes l'occasion, grâce à la complaisance des chefs de service de l'hôpital Ambroise-Paré : MM. MONIER-VINARD et HUBER, les Professeurs agrégés DESMAREST et RICHET fils, et de leurs Internes, d'appliquer le traitement insulinique à toute une variété d'accidents sériques tardifs observés au cours de l'année 1932, tant chez l'enfant que chez l'adulte et d'en vérifier la remarquable constance.

Nous rapporterons ici nos résultats en étudiant successivement l'action de l'Insuline dans :

- 1° Les accidents cutanéomuqueux ;
- 2° Les manifestations algiques de la maladie du sérum et le rhumatisme ;
- 3° Les réactions sériques fébriles ;
- 4° Les réactions ganglionnaires.

Nous comparerons ensuite nos résultats avec ceux des méthodes couramment employées et tenterons, enfin, une interprétation pathogénique de l'action de l'Insuline dans la maladie sérique.

MODE D'ADMINISTRATION ET DOSES

Nous avons fait nos essais, tantôt avec de l'Insuline purifiée, tantôt avec de l'Insuline impure. Les résultats obtenus nous ont paru sensiblement comparables, quoique plus rapides et plus constants avec l'Insuline purifiée.

Nous l'avons employée aux doses moyennes de 5 unités chez l'enfant, 10 à 15 unités chez l'adulte, une ou deux fois par vingt-quatre heures, suivant l'intensité des phénomènes à combattre.

La voie d'introduction fut toujours la voie sous-cutanée et l'injection fut toujours précédée de l'ingestion préalable de sucre. Jamais par ce moyen, et en raison des doses relativement faibles d'Insuline injectée, nous n'observâmes d'accidents, ou même de simples phénomènes d'intolérance.

I. — L'ACTION DE L'INSULINE SUR LES MANIFESTATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES DE LA MALADIE DU SÉRUM

Ce sont de beaucoup les plus fréquentes. On sait qu'elles succèdent soit à une primo injection, soit à une réinjection.

Elles sont ordinairement très bénignes, mais restent dignes d'intérêt en raison de la coexistence presque constante d'un prurit souvent intense, que les médications externes ne calment qu'imparfaitement.

Nous avons pu en réunir et traiter trente-trois cas ; on en trouvera plus loin quelques-uns rapportés en détail, parmi les plus intéressants.

Nous nous sommes bornés à traiter les cas les plus caractérisés et avons systématiquement négligé les réactions légères se traduisant seulement par quelques papules urticariennes dissimînées, peu prurigineuses, fugaces, et disparaissant d'ordinaire spontanément sans aucun traitement.

Dans l'ensemble des cas soumis à l'Insulinothérapie, nous avons observé, dans des délais variant de une heure et demie à quatre heures, un effacement rapide de l'éruption et du prurit.

Dans cinq cas, compliqués d'infiltration oedémateuse de la face et, dans l'obs. 1, d'oedème de la verge et du scrotum, les tissus reprirent leur tonicité, les traits recouvrèrent leurs forme en cinq à six heures en moyenne.

Nous avons eu en outre, à deux reprises (Observations n° 5 et 6), l'occasion d'observer des manifestations pharyngo laryngées bénignes se traduisant par de la dyspnée, des modifications légères de la phonation, une toux sèche, quinteuse mais non rauque chez des convalescents de diphtérie. Là encore, les accidents furent progressivement atténués par l'Insuline.

Mais il importe de noter que, dans les formes particulièrement intenses d'urticaire généralisée, une seule injection fut insuffisante pour enrayer définitivement les manifestations séro-toxiques.

Une deuxième injection fut parfois nécessaire le lendemain pour combattre une rechute toujours plus légère que la première réaction.

II. — L'ACTION DE L'INSULINE DANS LES ÉRYTHÈMES ACCOMPAGNÉS D'ALGIES & DANS LE RHUMATISME SÉRIQUE

Nous en avons traité neuf cas que nous subdiviserons en manifestations algiques simples (cinq cas), et rhumatisme sérique véritable (quatre cas).

a) *Manifestations algiques simples :*

Il s'agissait, le plus souvent, et presque toujours chez des adultes, de raideurs douloureuses de l'articulation temporo-maxillaire ou des articulations rachidiennes, isolées ou coexistant avec une gêne douloureuse des grosses articulations des membres, parfois même de véritables douleurs fulgurantes des membres inférieurs (Observation n° 9), sans modifications objectives des téguments au niveau de l'article.

Une ou deux injections d'Insuline furent suffisantes dans tous ces cas pour faire disparaître ces manifestations en sept à huit heures en moyenne.

b) *Rhumatisme sérique (quatre cas).*

Sur les quatre cas traités, nous eûmes deux résultats excellents obtenus en huit à dix heures.

Un cas fut amélioré d'une façon transitoire, récidiva le lendemain et ne fut guéri que quarante-huit heures plus tard, le malade ayant reçu en tout quatre injections de dix unités d'Insuline.

Enfin, un cas de polyarthrite généralisée fébrile, quoique amélioré au début, persista longtemps. Le traitement salicylé associé, continué pendant cinq jours encore, fut nécessaire pour débarrasser le malade de son rhumatisme sérique. (Observation XIII.)

Mais dans tous ces cas, favorables ou non, l'Insulino thérapie eut toujours une action nette et rapide sur l'urticaire et le prurit coexistant, et aussi sur la douleur, fait très apprécié des malades.

III. — ACTION DE L'INSULINE SUR LES TROUBLES DE L'ÉTAT GÉNÉRAL DUS AUX ACCIDENTS SÉRIQUES

Nous n'envisagerons pas ici les légers troubles de l'état général qui accompagnent généralement les réactions cutanées et articulaires de la maladie du sérum.

Une fièvre modérée aux environs de 38°, un léger état saburral des voies digestives, un peu de céphalée, de tachycardie sont de règle.

Mais nous avons observé cinq fois chez des enfants convalescents de diphtérie, et apyrétiques depuis quelques jours, des réactions thermiques atteignant ou dépassant 40°, avec courbatures, malaise général, parfois vomissements, qui, survenant vers le huitième ou dixième jour, en même temps qu'une éruption urticarienne parfois très discrète (elle faisait totalement défaut dans un cas), constituaient la manifestation principale de la maladie sérique.

Chez ces sujets, l'injection d'insuline provoqua régu-

lièrement une baisse progressive de la température, suivie d'heure en heure, avec retour à la normale en quatre à cinq heures environ.

La encore, (quatre fois sur cinq), nous pûmes constater, sous l'influence de la médication, une évolution en deux temps de la maladie, les phénomènes réapparaissant le lendemain moins marqués que la veille, et nécessitant une deuxième ou une troisième injection pour les juguler définitivement.

IV. — ACTION DE L'INSULINE SUR LES ADÉNOPATHIES SÉRIQUES

Les adénopathies localisées (le plus souvent inguinales et axillaires) sont banales au cours de la maladie du sérum; c'est PASTEUR-VALÉRY-RADOT qui, un des premiers, a attiré l'attention sur la fréquence relative des adénopathies généralisées post-sérothérapiques, isolées ou accompagnées d'exanthème, véritable forme ganglionnaire de la maladie sérique.

Nous en avons observé deux cas, et là encore, l'Insulinothérapie eut une action rapide et efficace sur l'exanthème cocomittant; elle ne parut influencer que modérément les fluxions ganglionnaires. La douleur fut atténuée, mais malgré la continuation du traitement les ganglions restèrent engorgés pendant plusieurs semaines.

Par contre, les adénites localisées furent plus sensibles à l'action de l'Insuline et disparurent en général en quelques jours.

Valeur comparée de l'insulinothérapie et des autres modes de traitement des accidents sériques

L'extrême variété des traitements proposés contre les accidents séro-toxiques démontre sinon leur efficacité, du moins l'inconstance de leur action.

Outre les traitements purement symptomatiques : poudres inertes, pâtes, pommades ou lotions anti-prurigineuses préconisées contre l'érythème et le prurit, l'aspirine, le salicylate de soude, les préparations de colchique contre les algies, certains auteurs ont proposé : la cholestérine, le lécithine, l'hyposulfite de soude, le carbonate de soude en injections intra-veineuses (SICARD).

Toutes ces médications n'ont à leur actif, de l'avis de la plupart des auteurs, que des demi-succès.

Les méthodes de désensibilisation : auto-hémo thérapie (RAVAUDJ, auto-séro thérapie intra-dermique (ACHARD et FLANDIN) n'agissent pas d'une façon constante.

Nous les avons essayées à maintes reprises sans obtenir de résultats probants.

Par la réinjection sous-cutanée de sérum très dilué nous avons parfois obtenu un effacement très rapide, presque instantané, des urticaires sériques, mais ils réapparaissaient toujours dans l'heure qui suivait.

Deux produits surtout ont la faveur des auteurs :

1° L'Adrénaline, qui en dehors de son efficacité dans les chocs graves anaphylactiques immédiats a, dans certains cas, une action nette sur les accidents tardifs, en injection sous-cutanée, ou, par voie rectale, en suppositoires (LIAN, JOUSSET et Léon BINET).

Dans le même ordre d'idées, Robert CLÉMENT a eu quelques succès avec le chlorydrate de pilocarpine.

2° Le Chlorure de calcium. Certains auteurs (LESNÉ) qui lui nient toute efficacité préventive, lui reconnaissent des vertus curatives dans les accidents tardifs, surtout s'il est administré en injection intra-veineuse ($1/2$ cm³ de la solution à 50 %).

Mais cette voie d'introduction n'est pas toujours possible chez le jeune enfant. D'autre part, la saveur amère de ce produit le fait quelquefois difficilement accepter par les malades.

En passant en revue les résultats obtenus par ces différents moyens dans le traitement des accidents sériques tardifs, on ne peut que souscrire à la conclusion de MM. WEISSENBACH et GILBERT-DREYFUS « il s'en dégage la notion d'une grande complexité. Telle médication, prônée par certains, est jugée par d'autres inefficace. Telle méthode, qui semble avoir fait merveille chez un malade ne donne chez un deuxième sujet que des résultats peu encourageants. On ne saurait donc, surtout en

ce qui concerne les accidents sériques tardifs, formuler une règle de conduite applicable à tous les cas. »

Or, il semble bien, d'après les résultats que nous avons obtenus, que l'Insulinothérapie échappe à ces critiques. Son action curative sur les accidents sériques tardifs est à peu près constante dans les cas moyens. Elle nous a paru agir avec une efficacité et surtout avec une rapidité moindre, dans les cas graves de rhumatisme sérique. Elle semble pourtant renforcer là, l'action des traitements symptomatiques.

Son action réduite sur les adénopathies est de peu d'importance.

Ce qu'il importe de retenir, c'est son action indiscutable sur le prurit, sur les algies; c'est la rapidité de cette action.

Par quel mécanisme l'insuline agit-elle dans les accidents sériques ?

L'action de l'Insuline, d'une façon générale est très complexe. Elle intervient dans le métabolisme du sucre, dans celui des albumines et dans celui des hydrates de carbone.

Elle agit encore sur le métabolisme de l'eau, sur le sang, le cœur.

Nous avons, chaque fois que cela fut possible, cherché si nos malades ne présentaient pas d'hyperglycémie, d'hypercholestérinémie, d'hyperlipémie.

On verra par les chiffres que nous publions par ailleurs dans nos observations, que les résultats obtenus furent sensiblement identiques, aussi, bien chez les hypercholestérinémiques et chez les hyperglycémiques légers, que chez les sujets normaux.

Ceci cadre d'ailleurs avec ce qu'ont observé certains auteurs dans le traitement des ulcères variqueux (PAUTRIER, AMBARD, SCHMID et LÉVY). L'insulinothérapie amène souvent la cicatrisation de l'ulcère, même quand la glycémie est normale.

Pourtant, RAVAUT, BITH et DUCOURTIOUX n'ont eu de succès dans le traitement du psoriasis que chez les hypercholestérinémiques légers.

Les sujets normaux ou les grands hypercholestérinémiques ne sont pas influencés.

Pour LORTAT-JACOB, LEGRAIN et PELISSIER, au contraire, l'hypercholestérinémie fait obstacle au succès.

On doit en définitive admettre avec RAVAUT, en ce qui concerne l'action de l'Insuline dans les dermatoses (psoriasis, pemphigus, maladie de Dering, eczéma du nourrisson) qu'aucun parallélisme ne peut être établi entre l'état humoral et le mode de réaction favorable ou non au traitement.

Nous concluerons de même quant à l'action de l'Insuline dans les accidents sériques.

On sait par ailleurs, que l'hormone pancréatique diminue la polyurie, augmente la concentration du sang ou la diminue dans d'autres cas. Il y a là (AUBERTIN), contradiction entre les résultats des différents auteurs et, si l'on peut soulever l'hypothèse d'une action sur l'urticaire sérique par modification du métabolisme de l'eau, il n'est guère possible de l'expliquer.

Enfin, il est admis que, tout comme n'importe quelle albumine étrangère introduite dans l'organisme par voie parentérale l'Insuline peut déterminer des réactions urticariennes précoces ou même tardives.

MM. LEREBoullet, LELONG et FROSSARD ont rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux, l'histoire d'une fillette chez laquelle il se produisait à la fois des accidents locaux et généraux, rappelant les formes graves de la maladie sérique. Ces accidents semblent bien relever de l'anaphylaxie; mais il est difficile de préciser à quel antigène l'organisme du sujet se trouve être sensibilisé ;

Trois hypothèses ont été envisagées :

1° Les accidents sont dus aux impuretés du produit injecté ;

2° Les accidents sont dus aux albumines de l'espèce animale qui fournit le pancréas servant à la préparation de l'Insuline ;

3° Les accidents sont dus à l'Insuline elle-même.

C'est à cette dernière hypothèse que se rallient MM. RAYNAUD et LACROIX, après avoir rapporté un cas d'anaphylaxie à l'Insuline.

L'épreuve de l'anaphylaxie passive et l'épreuve des précipitines chez leur malade étaient en effet positives à l'Insuline, négatives au sérum anti-tétanique.

Il est permis dans ces conditions d'admettre que l'Insuline agit dans les réactions sériques comme désensibilisant général, non spécifique, intervenant de la même façon que l'auto hémothérapie, l'auto sérothérapie, ou les chlorures, les bicarbonates et les hyposulfites alcalins, mais d'action plus prolongée et plus efficace.

L'action bien étudiée par les auteurs allemands et

anglais de l'Insuline sur la régulation thermique et la déperdition calorique expliquent en partie, par ailleurs, les résultats que nous avons obtenus dans le traitement des réactions fébriles isolées post-sérothérapiques.

L'Insuline abaisse en effet la température avant même la période prémonitoire de crise hypoglycémique. (Il est juste de remarquer qu'il faut souvent des doses importantes.)

C'est finalement à l'hypothèse de l'Insuline désensibilisant général de nature intime inconnue que nous nous rallierons sans adopter les remarques de M. P. CHEVELIER dans son article sur le traitement des urticaires rebelles par l'Insuline. L'auteur, en effet, débute ainsi : « L'un des obsacles les plus grands du traitement prolongé des diabétiques par l'Insuline est l'apparition d'accidents toxiques à manifestation urticarienne. Et il est tout à fait exceptionnel de découvrir de l'hyperglycémie chez un urticarien. Il semblerait donc paradoxal de traiter l'urticaire par l'Insuline si nous ne savions que dans l'état actuel de notre ignorance les idées les moins logiques peuvent engendrer des résultats féconds.

Dans les connaissances fragmentaires de physiologie normale et pathologiques que nous possédons il ne serait d'ailleurs pas difficile de trouver une justification du traitement insulinique (expérience de Santenaise sur l'action de l'Insuline sur le pneumo-gastrique, doctrine homéopathique des similaires curateurs, etc. »

Signalons d'ailleurs, à ce propos, que MM. FUCHS, GARRELON, SANTENOISE, VIDACOVITCH, dans de nouvelles recherches sur l'action vagotonisante de l'Insuline ont pu constater qu'au fur et à mesure de la purification du produit, l'action vagotonisante semble diminuer pour ne plus exister dans les Insulines très purifiées.

OBSERVATIONS

Réactions cutanées ou cutanéomuqueuses simples

OBSERVATION II

R... Georges, 24 ans, reçoit le 4 février 1932 10 cm³ de sérum antitétanique ordinaire pour piqûre de la plante du pied par un clou rouillé.

Le 13, soit neuf jours plus tard, il présente une éruption uticarienne très prurigineuse, prédominant sur l'abdomen et les membres inférieurs.

Le coude droit est douloureux.

La température est à 37°9.

On pratique une injection de dix unités d'Insuline.

Les phénomènes s'atténuent en trois heures, la douleur du coude persiste jusqu'au soir.

OBSERVATION III

V... Félicie, 27 ans, traitée dans le service du Docteur Monier-Villard pour arthrite gonoccocique pseudo-phlegmoneuse du genou gauche ; la malade reçoit pendant cinq jours consécutifs 40 cm³ de sérum anti-gonoccocique de l'Institut Pasteur, intra-veineux, dilué dans 250 cm³ de sérum physiologique.

Une semaine après le début du traitement, en voie

d'amélioration notable, elle se plaint à deux heures de l'après-midi de malaise général, courbatures, nausées, prurit.

Brusquement, en quelques minutes, apparaît un érythème généralisé, formé de larges placards rouges, confluents, s'affaissant à la pression, sur lesquels se détachent des éléments urticariens dissiminés.

On note une adénopathie inguinale modérée.

La température est à $38^{\circ}3$, le pouls à 100.

Deux heures après une injection de dix unités d'Insuline, le prurit et l'érythème ont disparu, seuls persistent quelques rares éléments urticariens sur le tronc.

La température n'est plus qu'à $37^{\circ}7$. L'état de malaise général s'est atténué.

Différents examens pratiqués chez cette malade avant le début du traitement sérique, dans le but de déceler une insuffisance hépatique ou une hyperglycémie possible avaient donné les résultats suivants :

Glycémie 1 gr. 10.

Cholestérinémie 1 gr. 70.

Lipémie 7 gr. 50 0/00.

Coefficient de Maillard 7,25

Urobilinurie 0.

OBSERVATION IV

G... Fernand, 29 ans, reçoit le 19 mars pour un hématome sous ingueal du pouce gauche avec fracture ouverte de la phalange, 10 cm³ de sérum anti-tétanique.

Le 29 au matin apparition rapide d'une éruption papulo-ortiée généralisée accompagnée d'une vive démangeaison. Léger œdème des joues et des paupières. Température $38^{\circ}2$.

Injection de dix unités d'Insuline.

L'éruption et le prurit disparaissent en quatre heures.

Le lendemain, le malade constate à son réveil que l'éruption est réapparue, presque aussi intense que la veille.

Une nouvelle injection de dix unités d'Insuline renouvelée le soir même, amène la guérison définitive en quelques heures.

Glycémie 0 gr. 98

Cholestérinémie ... 1 gr. 80

OBSERVATION V

Du... Renée, 7 ans, entre dans la soirée du 5 novembre 1932 dans le service du Docteur Huber pour une angine pseudo membraneuse typique à bacilles de Lœffler avec adénopathie sous maxillaire non douloureuse, coryza, douleur à la deglutition. Le timbre de la voix est normal.

Température à 39°2.

Reçoit à son entrée 40 cm³ de sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur, 100 cm³ les deux jours suivants, 50 cm³ le quatrième jour. En tout 290 cm³ de sérum titrant 300 unités antitoxiques au cm³, qui suffisent à déterger complètement la gorge ; en même temps, la température s'abaisse à 37°4 le 8 novembre, et s'y maintient pendant 4 jours.

Le 12 novembre, poussée thermique jusqu'à 39°, apparition de larges placards érythémateux sur les membres et la face, de quelques éléments urticariens dissimulés sur le tronc. Œdème de la face. Adénopathie inguinale et axillaire douloureuse.

La respiration est difficile, s'accompagne d'une toux sèche, quinteuse, un peu rauque. Le pharynx est le siège d'une rougeur diffuse.

Injection de 7 unités d'Insuline à 9 heures du soir. Le lendemain matin les phénomènes se sont amendés, l'éruption a disparu, plus de dyspnée, ni de dysphonie.

Température à 37°5.

Mais le soir même, nouvelle poussée à 38°5, reprise de la dyspnée, réapparition de quelques rares éléments urticariens et d'une légère bouffissure du visage.

On injecte cette fois dix unités d'Insuline.

Toutes les réactions sériques s'évanouissent au cours de la nuit et l'enfant sort guérie trois jours plus tard.

OBSERVATION VI

Ful... Renée, 13 ans.

Angine diphtérique banale en octobre 1932. Reçoit en tout 250 cm³ de sérum titrant 300 unités par centimètre cube.

6 jours après la dernière piqûre, apparaissent en même temps qu'une élévation thermique, quelques éléments urticariens dissiminés sur tout le corps. Mais surtout, s'installe une dyspnée vive, accompagnée d'une toux sèche, quinteuse, et d'une dysphonie marquée.

L'examen révèle un pharynx rouge, avec œdème de la luette et des piliers.

Une injection sous-cutanée d'Insuline (10 unités) atténue la dyspnée et la dysphonie en deux heures environ, sans les faire disparaître complètement.

On pratique, 8 heures après, une deuxième injection de 5 unités.

Dans les heures suivantes, les phénomènes s'amendent d'une façon définitive.

Algies et rhumatisme sérique

OBSERVATION VII

Ri... Gaston, 9 ans, reçoit le 21 novembre 1932 pour une angine douteuse, 40 cm³ de sérum anti-diphtérique ordinaire ; le lendemain, bien que les recherches bactériologiques n'aient décelé de bacilles de Loeffler, il reçoit en raison de la persistance de l'angine 60 nouveaux centimètres cubes.

10 jours après cette injection, l'enfant se plaint de vives

douleurs lombaires. L'examen montre une raideur marquée de la hanche gauche et quelques éléments urticariens dissimulés sur tout le corps. Température 37°8.

Injection de 5 unités d'Insuline.

Les phénomènes douloureux lombaires régressent en 4 heures.

La hanche redevient libre dès le lendemain.

OBSERVATION VIII

la... Joseph, 41 ans.

Accidenté du travail (écrasement du médius et de l'annulaire droits). Le blessé reçoit 10 cm³ de sérum antitétanique purifié en deux temps. (Il avait déjà subi une injection préventive 2 ans auparavant).

8 jours après, il se plaint de vives douleurs dans la région cervicale, les mouvements des articulations vertébrales supérieures sont d'ailleurs limités et douloureux. La mastication elle-même est gênée et le patient ne peut ouvrir qu'imparfaitement la bouche.

Par ailleurs, les plaies sont propres, en voie de cicatrisation.

La coexistence d'un prurit généralisé, bien qu'il n'y ait aucune éruption cutanée nous incline à porter le diagnostic d'arthralgies sériques cervico-vertébrales et temporo maxillaires.

Une injection de quinze unités d'Insuline renouvelée le soir même suffit d'ailleurs à juguler ces manifestations.

Examens de laboratoire :

Glycémie	1 gr. 20
Cholestérinémie ...	1 gr. 80
Lipémie	7 gr.
Uobylimurie	0

OBSERVATION IX

Da... Georges, 39 ans, a déjà subi pendant la guerre une injection préventive de sérum anti-tétanique.

Reçoit le 11 juin 1932, 10 cm³ de sérum anti-tétanique ordinaire pour une plaie souillée de l'avant-bras droit.

5 jours plus tard, le blessé se plaint de vives douleurs qui lui parcourent les deux jambes en éclair, véritables douleurs fulgurantes qu'il n'avait jamais éprouvées auparavant ; l'examen ne révèle d'ailleurs aucun signe de tabès.

Nous injectons à tout hasard 15 unités d'Insuline. En trois heures les douleurs s'atténuent pour faire place à une sensation de lourdeur continue, avec élancements dans les genoux et les chevilles.

Une nouvelle injection de 10 unités le soir, fait disparaître le tout au cours de la nuit.

Chez ce malade les examens ont révélé une glycémie à 1 gr. 10, une cholestérinémie à 2 gr.

OBSERVATION X

Fe... Albert, 12 ans, après avoir reçu, dans le service du Docteur Huber, 300 cm³ de sérum ordinaire de l'Institut Pasteur (soit 90.000 unités anti-toxiques) pour angine diphtérique, présente une semaine après le début de la sérothérapie un rhumatisme sérique typique au niveau du genou et de l'épaule gauches avec gonflement, rougeur, douleur à la mobilisation. Température 38°2.

Une seule injection de 10 unités d'Insuline amène la guérison en 8 heures environ.

OBSERVATION XI

Absolument calquée sur la précédente. Il s'agissait d'une fillette de neuf ans qui présentait après sérothérapie antidiphtérique une arthrite aiguë de la cheville droite accompagnant un érythème papulo-ortié généralisé, prurigineux.

Après injection de 5 unités d'Insuline on voit disparaître progressivement l'éruption en 3 heures, tandis que la réaction articulaire persiste encore pendant 1/2 journée.

OBSERVATION XII

Re... Marie, 41 ans.

Traitée dans le service du Docteur Monier-Vinard pour méningite cérébro-spinale.

Reçoit pendant une semaine des doses quotidiennes de sérum anti-méningococcique B. de 20 à 40 cm³ intramusculaire. 10 à 15 cm³ intra-rachidien.

12 jours après le début du traitement, alors que la méningite est cliniquement et bactériologiquement guérie, apparaît progressivement une polyarthrite aiguë sub-fébrile généralisée, prédominant aux deux genoux, au coude et au poignet gauches, accompagnée d'une éruption papulo-ortiée.

10 unités d'Insuline, injectées matin et soir pendant 48 heures firent disparaître les manifestations articulaires.

Des dosages pratiqués ultérieurement donnèrent les résultats suivants :

Glycémie 1 gr.

Cholestérinémie ... 1 gr. 80

OBSERVATION XIII

Co... Henriette, 33 ans.

Traitée pour arthrite gonococcique subaigue du coude droit, a reçu en tout 150 cm³ de sérum anti-gonococcique en dilution dans du sérum physiologique, en 6 jours, par voie intra-veineuse.

12 jours après le début du traitement, apparition d'une polyarthrite aiguë généralisée, très douloureuse, prédominant sur les articulations découvertes, coudes, poignets, articulations de la main et des doigts, et sur le genou

gauche. En même temps courbatures généralisées, sensation de malaise intense.

Température $39^{\circ}5$, poule 100.

Traces d'albumine dans les urines.

On institue un traitement insulinique à raison de 10 unités matin et soir. Au bout de trois jours, les courbatures se sont atténuées, les articulations sont un peu plus mobilisables.

La température persiste aux alentours de 38° .

On associe alors à la médication en cours, du salicylate de soude per os à la dose de 6 grammes par jour.

Après des alternatives d'amélioration et de recrudescence, la guérison de cette polyarthrite sérique ne survient qu'au bout de 5 jours.

Examens de laboratoire :

Glycémie 1 gr. 10

Cholestérinémie ... 1 gr. 50

Action de l'insuline sur les troubles de l'état général dus au sérum

OBSERVATION XV

Pe... Roger, 7 ans.

9 jours après le début du traitement sérothérapique d'une angine diphtérique, est pris brusquement de vomissements, de malaise général.

La température à $37^{\circ}5$ la veille, monte à $40^{\circ}4$ à 5 heures du soir. Pouls 120.

En même temps, éruption urticarienne légère.

Injection de 5 unités d'Insuline.

A 6 heures la température est à $39^{\circ}5$

7 » » » 39°

8 » » » $38^{\circ}6$

9 » » » $38^{\circ}3$

L'éruption urticarienne a, à ce moment, complètement disparu.

Le lendemain : la température est remontée à 39°, quelques éléments papulo-ortiés prurigineux sont ressortis au cours de la nuit.

2° injection de 5 unités d'Insuline.

La température baisse progressivement et dans la soirée elle n'atteint plus que 37°5.

OBSERVATION XVI

Ra... Jacques, 22 ans, reçoit, à la suite d'une plaie souillée du pied gauche 10 cm³ de sérum anti-tétanique ordinaire de l'Institut Pasteur.

11 jours plus tard, il est pris assez brusquement, en sortant de table, de frissons, de courbatures, de malaise général.

La température monte à 40°1. Pouls 130.

Cependant aucune éruption n'apparaît. Seul l'endroit de la piqûre est un peu rouge, à peine surélevé. Le prurit est modéré.

Injection sous-cutanée de 10 unités d'Insuline.

Trois heures après, la température est à 38° et s'y maintient toute la soirée.

Le lendemain, elle atteint à nouveau 39°3.

Une deuxième injection de 10 unités la fait baisser progressivement à 37°6.

Examens de laboratoire :

Glycémie 1 gr. 20

Cholestérinémie ... 1 gr. 50

Action de l'insuline sur les adénopathies sériques

Sa... Jeanne, 8 ans, traitée pour angine diphtérique par 250 cm³ de sérum de l'Institut Pasteur, soit 75.000 unités anti-toxiques.

Le septième jour l'enfant accuse de vives douleurs au niveau des plis inguinaux. L'examen y révèle une adénopathie volumineuse, formée de ganglions tuméfiés, mous, douloureux, sans périadénite.

Le creux axillaire, le cou, la région occipitale, mastoïdienne et sus épitrochléenne sont également le siège d'une adénopathie douloureuse.

La température est à 38°5.

Le lendemain apparaît une éruption sérique généralisée avec léger œdème de la face et des mains.

Une injection de 5 unités d'Insuline l'efface en quelques heures.

Les adénopathies ne sont pas modifiées.

Le lendemain l'éruption urticarienne réapparaît très atténuée, une nouvelle injection d'Insuline la jugule définitivement.

Mais, bien que le traitement ait été encore continué pendant une semaine à raison de 5 unités par jour, les adénopathies ne semblèrent guère influencées.

Seule la douleur diminua.

Les tuméfactions ganglionnaires persistèrent plusieurs semaines.

CONCLUSIONS

1° L'Insuline employée par voie sous-cutanée, à petites doses, combat efficacement et rapidement les manifestations cutanées et muqueuses de la maladie du sérum.

2° Elle possède une action toute aussi constante, mais moins rapide, sur les manifestations algiques et articulaires.

3° Elle agit remarquablement sur les phénomènes généraux qui accompagnent les réactions sériques et, en particulier, sur les poussées fébriles.

4° Elle agit peu sur les adénites sériques.

5° L'action de l'Insuline n'est pas durable. Deux ou plusieurs injections sont souvent nécessaires dans les formes graves pour éviter les rechutes de la maladie sérique.

6° Des doses minimales sont actives ; elles n'entraînent aucun accident d'intolérance.

7° L'insulinothérapie des accidents sériques semble avoir une action plus constante, plus rapide, plus efficace que les autres médications préconisées jusqu'à ce jour.

8° Son mode d'action reste obscur, peut-être agit-elle comme substance désensibilisante.

VU: *Le Doyen,*
BALHAZARD.

VU: *Le Président,*
LEREBOULLET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- Ch. ACHARD. — Maladie du sérum (*Journal des Praticiens*, 25 octobre 1930).
- AMBARD et SCHMID. — Effets trophiques de l'Insuline en dehors du diabète (*Revue internationale de médecine et chirurgie*, 1925).
- AMBARD et SCHMID. — De certains effets trophiques de l'Insuline chez les sujets non diabétiques (*Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux*, 12 juin 1925).
- M. ARTHUS. — De l'anaphylaxie à l'immunité (Masson, Paris, 1921).
- E. AUBERTIN. — L'Insuline, sa découverte, sa fabrication, sa nature, ses propriétés physiologiques et son mode d'action, son utilisation thérapeutique (Paris, Doin, 1926).
- AZERAD. — L'Insuline dans le traitement de certaines affections médicales non diabétiques.
- L. BINET. — Modifications de la coagulabilité sanguine au cours de la sérothérapie (*Société de Biologie*, 7 mars 1921).
- BLECHMANN et Mlle LECOQ. — Maladie sérique à forme typhoïde. Guérison rapide par l'hyposulfite de magnésium et l'extrait pancréatique (*Société de Médecine de Paris*, 1^{er} août 1932).
- P. BLUM et L. POLLET. — Acquisitions récentes sur la maladie du sérum (*Bulletin Médical*, 8-11 octobre 1922).

- CHABANIER, LUMIÈRE et LEBERT. — De l'action de l'Insuline en application générale ou locale dans les cas de plaies atones chez les diabétiques et les non diabétiques (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, XCIII, p. 782).
- CHEVALIER. — Traitement des urticaires graves par l'Insuline (*Paris Médical*, 16 janvier 1932).
- CHOAY. — La physiologie de l'Insuline (*Revue Médicale Française*, décembre 1926).
- R. CLÉMENT. — La maladie sérique (*Progrès Médical*, 28 novembre 1925).
- COURMONT. — La maladie sérique (*Nouveau Traité de Médecine*, Roger Widai Teissier, tome 7).
- DIDIER et MATTHIEU. — Traitement des accidents sériques par l'auto-hémo-thérapie : Société Médicale de Nancy, 21 janvier et 11 février 1925 (*Revue Médicale de l'Est*, 15 février 1925).
- DROUET et VERAN. — Eczéma, acidose et Insuline (*Bulletins de la Société Française de Dermatologie et Syphiliographie*, Paris 1926, tome 33, p. 43).
- FLANDIN. — Société Médicale Hôpitaux de Paris, 20 mars 1925.
- FUCHS, GARRELON, SANTENOISE et VIDACOVITCH. — Nouvelles recherches sur l'action vagotonisante de l'Insuline (*Société de Biologie*, 8 décembre 1928).
- JOUSSET et BINET. — L'hypotension artérielle au cours de la sérothérapie (*Société Médicale Hôpitaux de Paris*, 18 mars 1921).
- LECOMTE et YACOEL. — Gangrène pulmonaire ; sérothérapie anti-gangréneuse, guérison ; adénite sérique généralisée (*Société Médicale Hôpitaux de Paris*, 18 mars 1921).
- LEGRAND. — Du rôle de la Pancréatine dans le traitement du rhumatisme sérique (*La Clinique*, juin 1931).
- LEGRAND. — Traitement de l'urticaire sérique par la Pancréatine (*La Clinique*, mai 1931).

- LEREBoullet, LELONG et FROSSARD. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 25 juillet 1924).
- LEREBoullet. — *Société de Pédiatrie*, septembre 1925 ; *Gazette des Hôpitaux*, 14 mars 1925 ; *Paris Médical*, 10 octobre 1925 ; *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 23 avril 1926.
- LESNE. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 30 mars 1924.
- LESNE et Charles RICHET. — Les accidents sériques et leur traitement (*Journal Médical Français*, 15 janvier 1913).
- LUMIÈRE. — Le problème de l'anaphylaxie (Paris 1924).
- MAURIAC et AUBERTIN. — La physiologie de l'Insuline (*Annales de Médecine*, décembre 1927).
- MOURIQUAND et DECHAUME. — Adénite sérique (*Lyon Médical*, 10 novembre 1923).
- PEHU et DURAND. — Recherches cliniques sur les phénomènes observés dans les réinjections sériques. Nosographie de la seroanaphylaxie humaine (*Annales de Médecine* 1920, n^{os} 3 et 4).
- L. RAMOND. — Les accidents sériques (*Conférences de Clinique Médicale pratique*, tome 3).
- RAVAUT BITH et DUCOURTIOUX, LORTAT-JACOB, LEGRAIN et PELLISSIER. — *Bulletins de la Société de Dermatologie et Syphiligraphie*, février 1926, juin 1925.
- RAYNAUD et LACROIX. — Un cas d'anaphylaxie à l'Insuline. Essai de pathogénie des œdèmes insuliniens (*Société Médicale des Hôpitaux*, 29 mai 1925).
- SICARD et PARAF. — Anticollœidoclasie sérique par le carbonate de soude intra-veineux (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 28 janvier 1921).
- SICARD, PARAF et FORESTIER. — Anticollœidoclasie par topophylaxie (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 27 mai 1921).
- PASTEUR, VALLERY, RADOT. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 8 décembre 1916 et 21 mars 1924.

WEISSENBACH et GILBERT-DREYFUS. — Prophylaxie et traitement des accidents sériques (*L'Hôpital*, janvier 1926).

Les Accidents Sériques, 1 volume, Doin, éditeurs.

WOLF. — Quelques applications de l'Insuline dans les affections non diabétiques (*Presse Médicale*, 1^{er} fév. 1928).
